

## 人工化学による人工免疫システムの構築

是 近 悠 介<sup>†1</sup> 富 永 和 人<sup>†2</sup>

近年、生命現象の原理に基づくあるいはその仕組みを模したソフトウェアシステムが多く作られている。その一種に生体の免疫システムを模したシステムがある。生体の免疫システムは、自己と非自己を識別して非自己を排除する。この機構を取り入れたソフトウェアシステムは人工免疫システムと呼ばれ、コンピュータウイルスの識別や除去など、識別や学習が必要な問題に用いられている。本研究では、化学反応系を抽象的に表す形式システムである人工化学を用いて人工免疫システムの構築を試みる。

### Constructing Artificial Immune Systems by an Artificial Chemistry

YUSUKE KORECHIKA<sup>†1</sup> and KAZUTO TOMINAGA<sup>†2</sup>

Constructing software systems based on analogies from living systems is recently becoming popular. One such kind of software systems is artificial immune systems (AISs), which imitate the natural immune systems of animals. A natural immune system distinguishes non-self from self and excludes the non-self. AISs are applied to problems that need recognition and learning, such as repelling computer viruses. In this study, we explore the possibility to construct an AIS using an artificial chemistry, which is a formalism that can describe abstract chemical systems.

### 1. はじめに

近年、複雑な問題を解くためのソフトウェアの構成に、生物の仕組みが用いられるように

なっている。そのように構成されるソフトウェアの一種として、生体の免疫システムを模した人工免疫システム<sup>2)</sup>がある。人工免疫システムはこれまで、識別や学習が必要な問題、例えばコンピュータウイルスの識別と除去、画像識別、関数最適化問題などを解くために用いられてきている。生体の免疫システムは、多種多様な細胞が協調して働き、自己と非自己を識別して非自己を除去する。人工免疫システムは、生体の免疫システムの一部または全体の機構を模すことで学習や識別を可能にしている<sup>2),4)-6)</sup>。

本研究では、化学反応系の抽象モデルである人工化学を用いて生体の免疫システムをモデル化し、それに基づいた人工免疫システムの構築を試みる。生物の免疫システムは、化学反応で働いているため、従来のプログラムで記述した人工免疫システムより自然な表現ができると考えている。

### 2. 生体の免疫システム

本節では、生体の免疫システムの簡単な説明を行ったのち、さらに本研究でその機能をモデル化する T 細胞について説明する。

#### 2.1 免疫システム

生体の免疫システムは、自己と非自己（異物質）を識別して非自己を排除する<sup>3)</sup>。免疫システムは大きく自然免疫システムと獲得免疫システムの2つの機構に分けられる。自然免疫システムは、異物質に対して非特異的な対応をする機構である。獲得免疫システムは、各異物質に対して特異的な対応をする機構である。本研究では、獲得免疫システムの機構を模した人工免疫システムの構築を試みる。

#### 2.2 獲得免疫システム

獲得免疫システムでは、様々な役割を持った細胞が協調して働いており(図1)、特に B 細胞、抗原提示細胞、T 細胞が大きな役割を担う。

抗原提示細胞は、生体内に侵入した異物質である抗原を捉える。抗原を捉えた抗原提示細胞は、ヘルパー T 細胞に対して抗原情報を提示する。ヘルパー T 細胞は、抗原情報を提示されると活性化し、各細胞へ情報伝達物質である活性化シグナルを送る。B 細胞は、ヘルパー T 細胞からの活性化シグナルを受け取ると、抗原を中和するための物質である抗体を産生する。抗体が必要以上に産生されると生体に異常をきたすため、抗体の産生の制御が必要である。この制御を行うのがサブレッサー T 細胞である。

獲得免疫システムには、B 細胞による抗原の排除機構の他にキラー T 細胞による抗原の排除がある。キラー T 細胞は、ヘルパー T 細胞から活性化シグナルを受け取って活性化す

<sup>†1</sup> 東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科

Graduate School of Bionics, Computer and Media Sciences, Tokyo University of Technology

<sup>†2</sup> 東京工科大学 コンピュータサイエンス学部

School of Computer Science, Tokyo University of Technology

ることで、遭遇した抗原の排除を強める。この排除機構の制御を行うのもサプレッサー T 細胞である。

B 細胞や T 細胞の多くは抗原の排除を終えると死滅するが、一部の B 細胞や T 細胞は記憶細胞として生き延び体内を循環する。この記憶細胞は、類似する抗原の二度目以降の侵入に対して素早く免疫反応を起こす。

### 2.3 T 細胞の機能

前節で述べたように、獲得免疫システムにおいて T 細胞は重要な役割を担っている。T 細胞は、多様な抗原に対して自己と非自己を識別して非自己を排除できる。これは T 細胞の TCR (T 細胞レセプター) の多様性からであり、多様な抗原のパターンを識別できる。TCR は、T 細胞膜にある受容体である。この受容体は、抗原提示細胞から抗原情報を提示された時に機能する。T 細胞膜には、TCR の他に CD4 分子や CD8 分子がある。ヘルパー T 細胞は、膜表面上に CD4 分子があり、CD4 分子がないとヘルパー T 細胞として機能しない。キラー T 細胞は、膜表面上に CD8 分子があり、CD8 分子がないとキラー T 細胞として機能しない。

T 細胞は、抗原提示時において、TCR、CD4 分子、CD8 分子を用いて自己と非自己を識別する。抗原提示細胞は MHC I タンパク質や MHC II タンパク質に抗原情報の断片であるペプチドを加えて、T 細胞に抗原提示を行う。

### 2.4 T 細胞の多様性

T 細胞が多様な抗原を識別できるのは、TCR (T 細胞レセプター) の多様性のためである。TCR は可変部と定常部の 2 つの領域からなる。可変部が抗原の識別を担う。T 細胞は抗原提示により提示されたペプチドのパターンと TCR の可変部のパターンをマッチングすることで識別を行う。図 2 のように TCR の多様性を実現しているのは、遺伝子再編成という仕組みである。遺伝子再編成では、多数の V 遺伝子群、D 遺伝子群、J 遺伝子群から必要な数の遺伝子を無作為に選び出し、定常部の領域の C 遺伝子群とつなげる。この機構により TCR は多様性を実現している。遺伝子再編成は、ヘルパー T 細胞とキラー T 細胞を決めるための物質である CD4 分子や CD8 分子、抗体、MHC I タンパク質、MHC II タンパク質でも同様に行われている。遺伝子再編成で生成される TCR、CD4 分子、CD8 分子、MHC I タンパク質、MHC II タンパク質は、免疫グロブリンと総称される。

### 2.5 胸腺学習

胸腺学習は、自己と非自己を識別できる T 細胞を生成するための機構である。この機構では、胸腺内で抗原提示細胞が前駆細胞に自己を学習させる。前駆細胞は T 細胞になる前

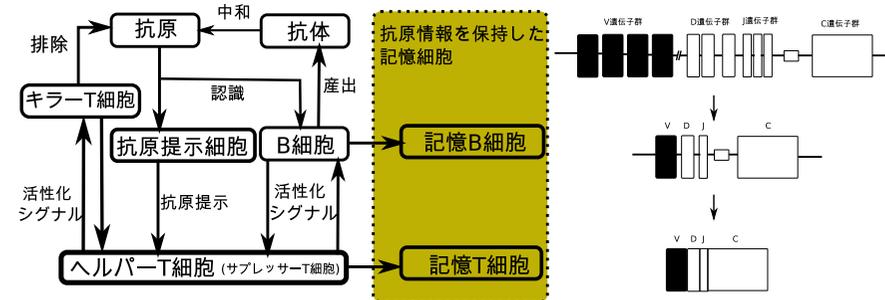


図 1 獲得免疫システム  
Fig. 1 Adaptive immune system.

図 2 T 細胞の多様性  
Fig. 2 The diversity of T cell.

の細胞である。学習では前駆細胞に自己抗原を提示し、抗原提示細胞が前駆細胞の反応を確かめる。反応がある場合には、自己と非自己の識別ができないので学習失敗とみなされ、その前駆細胞は抗原提示細胞によって排除される。反応がない場合には、自己と非自己の識別ができるので抗原提示細胞はその前駆細胞に CD 分子 (CD4 分子、CD8 分子) を与える。CD 分子を与えられた前駆細胞は T 細胞となる。

## 3. 文字列のパターンマッチと組み換えによる膜人工化学

我々の研究室では、文字列のパターンマッチと組み換えによる独自の人工化学を提案している<sup>1)</sup>。本節ではこの人工化学について説明する。

### 3.1 原体と分体

自然界の原子に相当するものをこの人工化学では原体とよぶ。原体は A や Abc などの大文字の英字で始まる英数字列で表す。自然界の分子に相当するものをこの人工化学では分体とよぶ。分体は原体列のひとつ以上の重なりからなり、0#A/0#Abc/ のように表す。なお原体列は 0 個以上の原体の列である。

### 3.2 組み換え規則と鬼札

組み換え規則は化学反応式に相当する式である。組み換え規則は分体群を組み換える。組み換え規則の例を式 (1) に示す。

$$0\#A<1*\>/ + 0\#Bc/0\#D<2*\>/ \rightarrow 0\#Abc<1*\>/0\#D<2*\>/ \quad (1)$$

式 (1) は、0#A<1\*\>/ と 0#Bc/0#D<2\*\>/ それぞれのパターンに合う分体を 0#Abc<1\*\>/0#D<2\*\>/ というパターンが表す分体に組み換わることを表す。式 (1) 中にある <1\*\> や <2\*\> は鬼

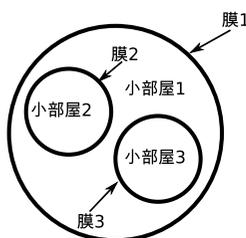


図3 小部屋と膜

Fig. 3 Cubicles and membranes.

札という。鬼札  $\langle 1^* \rangle$  は任意の 0 個以上の原体からなる原体列とマッチする。式 (1) の  $0\#A\langle 1^* \rangle$  には,  $0\#A/0\#AB/$ ,  $0\#AAcB/$  などの分体がマッチする。また鬼札  $\langle 1 \rangle$  は任意の 1 個の原体とマッチする。式 (1) の  $0\#Bc/0\#D\langle 2 \rangle$  には,  $0\#Bc/0\#DA/$  や  $0\#Bc/0\#DBAc/$  などの分体がマッチする。

### 3.3 小部屋と膜

我々の人工化学では, 膜と小部屋を用いた反応を表現することができる<sup>1)</sup>。小部屋と膜を用いた化学反応系を図 3 に示す。各小部屋は膜に囲まれている。小部屋と膜はそれぞれ, 分体の集まりである反応集合と, 組み換え規則の集合をもつ。小部屋の間には親子関係がある。図 3 の場合, 小部屋 2 と小部屋 3 の親は小部屋 1 である。

### 3.4 膜の構造変化

この人工化学では, 膜の分裂, 分離, 結合, 融合を表現することができる (図 4)<sup>1)</sup>。

膜の分裂は, 1 つの膜が 2 つに分かれる反応である。分かれた 2 つの膜は接した状態である。膜にあった反応集合は, 分裂により生じた膜に無作為に分配される。また, 小部屋にあった反応集合は, 分裂により生じた小部屋に無作為に分配される。また, 組み換え規則の集合は, 分裂により生じた膜と小部屋にも引き継がれる。

膜の分離, 2 つの接した膜が分かれる反応である。分離は, 膜と小部屋の反応集合や組み換え規則の集合が変化することはない。

膜の融合は, 2 つの接している膜が 1 つの膜になる反応である。小部屋と膜にそれぞれ独立にあった反応集合と組み換え規則の集合は, 1 つの膜と小部屋に統合される。

膜の結合は, 2 つの接していない膜が接する反応である。結合は, 融合と異なり膜の反応集合と組み換え規則の集合が統合されることはない。



図4 膜の構造変化

Fig. 4 Change in membrane structure.

### 3.5 反応系と動作

ひとつの人工化学系は, 小部屋の集合と膜の集合からなる。人工化学系は, 以下のように非決定的に動作すると解釈される。

- (1) 反応系の中の各小部屋と膜の反応集合を初期化する。
- (2) 小部屋の集合か膜の集合をひとつ選択する。
- (3) 選択した集合から任意の一つの小部屋, または膜を選択する。
- (4) 選択した小部屋, または膜の組み換え規則を一つ選択する。
- (5) 選択した組み換え規則が, 適応可能な範囲の反応集合中の適応可能なひとつの分体群に適用される。
- (6) 手順 2 に戻る。

## 4. 人工化学による人工免疫システム

本節では, 構築する人工免疫システムについて説明する。本研究で構築する人工免疫システムは, 生体の免疫システムの T 細胞の機構を人工化学によりモデル化し, そのモデルを人工免疫システムとして用いる。はじめに, 人工化学による生体の免疫システムのモデル化の方法を説明する。つぎに, 自己と非自己の識別を説明する。その後で, 構築する人工免疫システムのアルゴリズムを説明する。

### 4.1 生体の免疫システムのモデル化

生体の免疫システムのモデル化には, 獲得免疫システムの T 細胞の機能に着目して人工免疫システムのためのモデルを構築する。

図 5 は, 構築するモデルに必要な細胞を人工化学で表現した模式図である。構築するモデルに必要な細胞には, ヘルパー T 細胞 (Th cell), キラー T 細胞 (Tc cell), 抗原提示細胞 (APC), その他の免疫細胞 (Something) がある。これらの各細胞は, 膜と小部屋により表現する。各細胞の膜にある抗原提示時に必要となる免疫グロブリン (TCR, CD4, CD8, MHC I, MHC II) は分体で表現されている。免疫グロブリンの生成方法は 4.2 節で説明する。抗原も分体で表現する。抗原にはそれぞれ自己か非自己の識別の手助けとなるタグを含めている。

化学反応系の動作につれて, 各細胞の膜構造が以下のように変化する。まず, 抗原提示において 2 つの細胞の膜が結合する。そして抗原提示終了時には膜が分離する。このように人工化学を用いることで生体の免疫システムを容易にモデル化することが可能である。

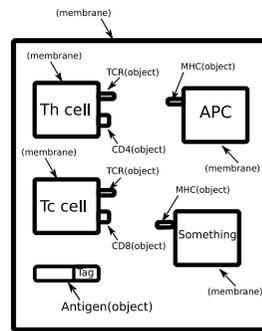


図5 人工化学による表現  
Fig.5 Expression by artificial chemistry.

#### 4.2 自己と非自己の識別

生体の免疫システムでは、免疫グロブリンが自己と非自己の識別に必要である。本研究では、この免疫グロブリンをモデル化することで自己と非自己の識別を行う人工免疫システムを構築する。

第2.4節で述べたように、免疫グロブリンは遺伝子再編成により多様性を持っている。図6は、免疫グロブリンの遺伝子再編成を人工化学で表現した図である。長い分体が遺伝子情報である。この分体から、任意個の原体を抜き取り、抜き取った原体を繋げて免疫グロブリン分体を生成する。新しくできる各細胞（抗原提示細胞、T細胞、その他の免疫細胞）は、各細胞に必要な免疫グロブリンを膜に持つようにする。T細胞は、膜にTCR分体、CD4分体やCD8分体を持っている。抗原提示細胞の膜にはMHCII分体を持たせる。その他の免疫細胞の膜にはMHCI分体を与える。

生体の免疫システムでは、自己と非自己の識別を抗原提示において行う。図7は、この抗原提示を人工化学でモデル化した図である。この図のように、抗原提示細胞やその他の免疫細胞はT細胞に対して抗原提示を行う。抗原提示は膜の結合により実現する。図7は、TCR分体、CD4分体やCD8分体、ペプチド分体、MHCI分体やMHCII分体を介して膜が結合した状態である。

抗原提示は以下の2つの手順からなる。

第1段階は、CD分体のパターンとMHC分体のパターンとのマッチングである。マッチングして同じパターンがある場合には、MHCI分体のパターンやMHCII分体のパターンを持つ細胞が自己であるという具合である。図7の例では、CD4分体のパターンに含

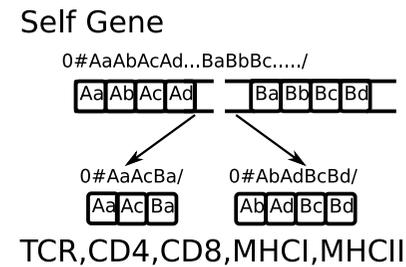


図6 人工化学による免疫グロブリン  
Fig.6 Immunoglobulin by artificial chemistry.

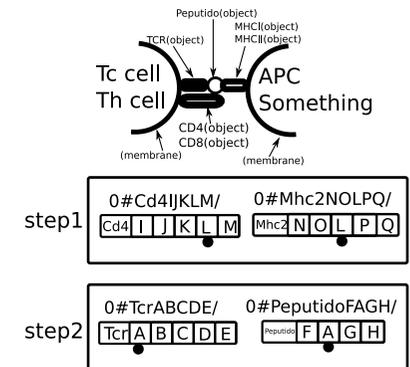


図7 自己と非自己の識別  
Fig.7 Recognition of self and non-self.

れるLとMHCII分体のパターンに含まれるLがマッチしているのが自己である。本研究のモデルでは、反応確率でパターンにマッチしない規則を解決している。どのパターンにおいてもマッチする規則が、任意回適合されるとパターンにマッチするパターンがなかったとする考え方である。この適合回数は抗原提示の規則の数により調整する。第1段階でパターンにマッチがある場合は、第2段階に移る。

第2段階は、TCR分体とペプチド分体とのマッチングである。この手順は、一つ目の手順と同じ仕組みであるが異なることがある。それは、パターンにマッチすると自己を表すのではなく非自己を表す。図7の例では、TCR分体のパターンに含まれるAとペプチド分体のパターンに含まれるAがマッチしているのが非自己である。生体の免疫システムにおいてTCRは、非自己を識別するように出来ている。2.5節で述べた胸腺学習において、自己抗原に反応する前駆細胞はT細胞になることができなかった。そのため、T細胞のTCRは、非自己のパターンに対して反応しなければならない。

#### 4.3 モデルの動作

本研究で作成した人工免疫システムのモデルは、大きくT細胞を生成する領域と免疫反応を起こす領域からなる二重構造をもつ。図8のように、T細胞を生成する領域は、一番外側の膜で囲まれた小部屋で表現してある。また、免疫反応を起こす領域は、T細胞を生成する領域の中にある膜の内側にある小部屋で表現してある。

はじめに、T細胞を生成する領域を説明する。この領域では、免疫グロブリン生成細胞から作られた免疫グロブリンを使って免疫反応を起こす膜が抗原提示を行う。抗原提示の結

果によって T 細胞が生成される。T 細胞は以下の手順で生成される (図 8)。

- (1) 免疫グロブリンを生成する細胞から生成された TCR 分体, CD (CD4 または CD8) 分体は, 膜にある MHC 分子, 自己ペプチドの分体と結合する。
- (2) 組み換え規則により自己ペプチド分体のパターンと TCR 分体のパターンをマッチングさせる。この仕組みは 4.2 節で述べた。
- (3) パターンにマッチがある場合は, 免疫反応を起こす領域である小部屋側に膜が分裂する。パターンにマッチがない場合は, 免疫グロブリン生成細胞で生成された TCR 分体, CD 分体が結合している MHC 分体, 自己ペプチド分体から離れる。
- (4) 分裂した膜は, 次の組み換え規則適用によって分離する。このときに MHC 分体と自己ペプチド分体は, 分離した膜の親側 (T 細胞を生成する領域側) の膜に置かれる。また TCR 分体, CD 分体は, 分離し膜の子 (免疫反応を起こす領域側) の膜に置かれる。
- (5) 手順 1 に戻る。

つぎに, 免疫反応を起こす領域を説明する。図 9 のように免疫反応を起こす領域には, ヘルパー T 細胞 (Th cell), キラー T 細胞 (Tc cell), 抗原提示細胞 (APC), その他の免疫細胞 (Something), 抗原 (Antigen) がある。抗原提示細胞 (APC) は, 抗体分体を取り込んで T 細胞に抗原を提示する。抗体分体にはタグ情報が含まれている。このタグ情報は自己か非自己かのパターンを含んでいる。抗原提示細胞は, 取り込んだ抗体分体のタグ情報をペプチドとして利用する。

抗原提示細胞 (APC), その他の免疫細胞 (Something) は, ヘルパー T 細胞と抗原提示を行う。ヘルパー T 細胞は, 抗原提示で非自己を識別したらシグナル分体を放出する。このシグナル分体は, その他の免疫細胞 (Something) の膜につく。このシグナル分体は, キラー T 細胞の仕組みに大きな役割を果たす。

キラー T 細胞は, 膜にシグナル分体がついているその他の免疫細胞 (Something) にしか抗原提示を行わない。キラー T 細胞は, 抗原提示で非自己を識別したら, キラー T 細胞にその他の免疫細胞を取り込むことで非自己であるその他の免疫細胞を排除する。

作成したモデルは, 図 10 のような組み換え規則により動作している。この図は自己と非自己の識別のための規則の一部で, 上段に CD4 分体と MHCII 分体のパターンマッチング, 下段に TCR 分体とペプチド分体のパターンマッチングを表している。

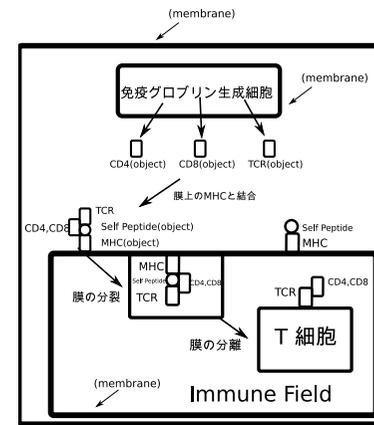


図 8 T 細胞の生成  
Fig. 8 Making a T cell.

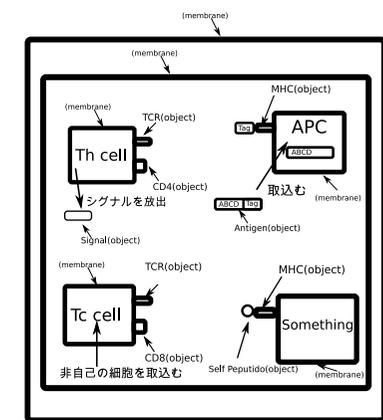


図 9 免疫領域  
Fig. 9 Immune field.

## 5. 議 論

以下の条件で, 構築した人工免疫システムのモデルの簡単な評価を行った。

このモデルに, アルファベットの A から Z の原体が並ぶ分体を与える, この分体から免疫グロブリンである TCR 分体, CD4 分体が生成されるようにした。生成された免疫グロブリンの分体のうち, A から L の原体列から生成されたものを自己だと学習させる。生成されたヘルパー T 細胞の CD4 分体は, A から L の原体列からなる分体, TCR は A から L の原体列が含まれない M から Z の原体列からなる分体からなる。免疫反応を起こす領域に, 10 個の自己を表す抗原分体と 10 個の非自己を表す抗原分体を入れる。非自己の抗原分体には, M から Z の原体が含まれているようにする。抗原提示細胞の MHC 分体は, ヘルパー T 細胞の CD4 分体と同じように A から L の原体列からなっている。

この条件において, 抗原分体の識別実験を表 1 の環境で行った。実験結果を表 2 に示す。系が自己と非自己を正しく識別した回数の割合は 8 割弱であった。また, 20 個の抗原分体の識別にかかった時間はおよそ 9 分であった。この結果から, 抗原分体はおよそ判別可能であることがわかる。ただし, 比較的数の少ない抗原分体に対して時間がかかっている。我々の人工化学では, パターンにマッチするという規則を書くことは容易に可能であるが, パターンにマッチしないという規則を書くことは原則としてできない。そこで, モデルに反応

```
=0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>A<4*>/0#Mhc2/0#<5>A<6*>/0#Temp<7*>/ + 0#Swichi/ -> =0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>A<4*>/0#Mhc2/0#<5><6*>/0#A/0#Temp<7*>/0#Swichi/
=0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>B<4*>/0#Mhc2/0#<5>B<6*>/0#Temp<7*>/ + 0#Swichi/ -> =0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>B<4*>/0#Mhc2/0#<5><6*>/0#B/0#Temp<7*>/0#Swichi/
=0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>C<4*>/0#Mhc2/0#<5>C<6*>/0#Temp<7*>/ + 0#Swichi/ -> =0#Tcr/0#<1*>/0#Peputido/0#<2*>/0#Cd4/0#<3>C<4*>/0#Mhc2/0#<5><6*>/0#C/0#Temp<7*>/0#Swichi/

=0#Tcr/0#<1>N<2*>/0#Peputido/0#<3>N<4*>/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/ + 0#Swichi/
-> =0#Tcr/0#<1>N<2*>/0#Peputido/0#<3><4*>/0#N/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/0#Swichi/
=0#Tcr/0#<1>0<2*>/0#Peputido/0#<3>0<4*>/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/ + 0#Swichi/
-> =0#Tcr/0#<1>0<2*>/0#Peputido/0#<3><4*>/0#0/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/0#Swichi/
=0#Tcr/0#<1>P<2*>/0#Peputido/0#<3>P<4*>/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/ + 0#Swichi/
-> =0#Tcr/0#<1>P<2*>/0#Peputido/0#<3><4*>/0#P/0#Cd4/0#<5*>/0#Mhc2/0#<6*>/0#<7>/0#Temp<8*>/0#Swichi/0#Temp2<9*>/0#Swichi/
```

図 10 モデルの規則  
Fig. 10 Rule of model.

表 1 実験環境  
Table 1 Experimental environment.

プロセッサ	メモリ	OS	開発言語
Intel Core2 Duo 2.8GHz	4GB	MacOSX10.6.2	Ruby

表 2 識別率と実行時間  
Table 2 Recognition accuracy and execution time.

試行回数	平均識別率	実行時間 (秒)
20	0.768	552.65

確率を利用して、規則にマッチしない分体の処理を行っていることが大きく影響していると思われる。

## 6. おわりに

本稿では、人工化学による生化学的性質に基づく人工免疫システム構築の一方法を述べた。人工化学によって比較的忠実に生体の免疫システムをモデル化することが可能であることがわかった。そのモデルを用いて識別実験を行ったところ識別に時間がかかったが、ある程度の識別率があることが確認できた。今後は、構築したモデルの応用を考えていきたい。

## 参 考 文 献

1) Amari, N. and Tominaga, K.: Simulation Minus One Makes a Game, *EvoWorkshops '09: Proceedings of the EvoWorkshops 2009 on Applications of Evolutionary*

*Computing*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, pp.273–282 (2009).  
2) Dasgupta, D.(ed.): *Artificial Immune Systems and Their Applications*, Springer (1998).  
3) Janeway, C.A., Walport, M., Travers, P. and Shlomchik, M.J.: 免疫生物学 — 免疫系の正常と病理, 南江堂 (2003).  
4) Susana C.EsquivelVictoria S.Arag´on : Optimizing Constrained Problems through a T-Cell Artificial Immune System, Technical Report JCS&T Vol.8 No.3, Laboratorio de Investigaci´on y Desarrollo en Inteligencia Computacional (2008).  
5) 田村広樹, 右近聡志, 唐 政, 石田雅博: TH 細胞の機能を考慮した免疫ネットワークとパターン認識への応用, 技術報告電子情報通信学会論文誌 D-II Vol.J83-D-II No.2, 富山大学工学部 (2004).  
6) 田島浩一, 唐 政, 石塚興彦, 淡野公一: B 細胞の相互作用をもつ免疫的なネットワークによるパターン認識, 技術報告電子情報通信学会論文誌 D-II Vol.J83-D-II No.2, 宮崎大学工学部 (2000).